

⑨ 日本国特許庁(J.P.)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-148267

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)6月9日

A 61 M 1/36

3 3 3

7720-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 ヘモグロビンの吸着剤

⑯ 特 願 昭62-308903

⑰ 出 願 昭62(1987)12月7日

⑱ 発 明 者 梶 山 雅 文 広島県広島市安佐北区亀崎2丁目20-97-206
⑲ 発 明 者 永 妻 孝 子 広島県広島市東区戸坂千足1丁目11-15-302
⑳ 出 願 人 株式会社日本メデイカ 広島県広島市中区加古町12番17号
ル・サブライ

明 細 書

1. 発明の名称

ヘモグロビンの吸着剤

2. 特許請求の範囲

平均細孔径が120人以上の多孔性ガラスからなることを特徴とするヘモグロビンの吸着剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、ヘモグロビンを選択的に吸着することのできる吸着剤に関する。さらに詳しくは、体外循環により血液中の遊離ヘモグロビンを吸着除去して生体に対してヘモグロビンが有害な作用を引き起こすのを防止する目的に好適な吸着剤に関する。

〔従来の技術〕

人工腎臓や人工心臓のような血液体外循環装置を用いて治療を行うと、しばしば溶血を起こして種々の合併症を引き起こすことがある。この原因の一つは、溶血により血液中に遊出してきた遊離ヘモグロビンによるものである。すなわち、遊離

ヘモグロビンは血液の中でハプトグロビンと結合して複合体となり、網内系で処理されるが、溶血量が多くて処理容量を超えるとヘモグロビンが組織毒性物質として作用し、腎不全等を引き起こす。また、自己免疫疾患の一種である溶血性貧血によっても同様に血液中に多量のヘモグロビンが遊出して種々の障害を起こす。このような事態が生じた場合に、遊離ヘモグロビンを血液から除去できれば障害を防ぐことができると考えられる。血液中の有害物質を除去する手段として従来より知られているのは、半透膜を使用する方法と吸着剤を使用する方法であるが、ヘモグロビンについては吸着による方法がわずかに検討されているのみであった。

血液中の遊離ヘモグロビンを除去するための吸着剤として従来より知られていたのは、不溶性の担体にハプトグロビンを結合したものである。すなわち、ハプトグロビンが選択的にヘモグロビンと結合する性質を有することを利用してヘモグロビンを吸着するものである。そしてこのような吸

特開平 1-148267 (2)

着剤は、特公昭 55-4417 号公報および特公昭 56-51780 号公報に開示されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

不溶性の担体にハプトグロビンを結合した従来の吸着剤は、生化学的な反応を利用したものであるのでヘモグロビンの選択的吸着という点では優れている。しかしハプトグロビンはヒトの血漿等から分離精製して得られる生体由来の物質であるため、これを不活性化することなく担体に固定するには高度の技術が必要であり、現状では実用性のある方法は見出されていない。しかも例えば活性を維持したままで固定できたとしても、時間の経過とともに活性が低下する現象があり、実用化には問題があった。また、吸着剤を医療用途に使用する場合には、予め滅菌しておく必要があるが、ハプトグロビンは滅菌を行うと失活してしまうので、滅菌ができないという致命的な欠点を有していた。

本発明の目的は、製造が容易でヘモグロビンを選択的に吸着できる吸着剤を提供することにある。

るので、500 Å 以下のものが好ましい。

〔作 用〕

本発明の吸着剤は、これをカラムに充填してヘモグロビンを含む溶液（例えば血液等）と接触させることにより、ヘモグロビンが吸着除去される。

〔実施例〕

本発明において使用される多孔性ガラスは、アルカリホウケイ酸ガラスを溶融成形した後、転移温度域で熱処理することによって得られる微細分相ガラスをさらに酸処理することによって、一方の相を溶解して細孔を形成したものであり、一般にカラムクロマトグラフィなどの分野において多用されている。本発明においては、このような通常の製品をそのまま使用することができる。その形状は特に限定されるものではなく、破砕状のものもビーズ状のものも使用することができる。また、粒径についても特に制限はない。

本発明の吸着剤は、特に血液の体外循環による血液中のヘモグロビンの除去に有用であるが、こ

本発明の他の目的は、滅菌の可能なヘモグロビン吸着剤を提供することにある。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは種々の検討を行った結果、平均細孔径が120 Å 以上の多孔性ガラスが、上記の目的を達成し得るものであることを見出した。すなわち本発明は、平均細孔径が120 Å 以上の多孔性ガラスからなることを特徴とするヘモグロビンの吸着剤である。

多孔性ガラスがヘモグロビンの優れた吸着剤となる理由については明確ではないが、表面のシラノール基がヘモグロビンと何らかの相互作用を起こすためと考えられる。また、多孔性ガラスは、平均細孔径が120 Å 以上のときに良好な吸着能力を示すが、この理由は細孔径がこれよりも小さいとヘモグロビン分子が細孔の中へ入りにくく、したがって吸着されにくいためと思われる。また、細孔径の上限については特に明確な限界はないが、あまり細孔径が大きくなると総蛋白質の吸着が多くなるとともにヘモグロビンの吸着能力が低下す

の場合には、吸着剤は血液の入口と出口を有するカラムに充填し、これに血液を連続的に流すことによって、ヘモグロビンを吸着する。血液は吸着剤と接触させる際に全血を直接接させることもできるが、血漿分離器で血漿と血球とを分離して血漿のみを吸着剤と接触させ、処理した血漿を再び血球と混合して体内に返すようにしてもよい。また体外循環においては、吸着剤はそれだけを単独で用いることもできるが、人工腎臓や人工心臓など他の血液体外循環装置と併用することもできる。このときは、人工腎臓や人工心臓の後に吸着カラムを設けると効果的であり、さらには人工腎臓または人工心臓と吸着剤とを一体化して用いてもよい。

さらに医療用途に用いる場合、吸着剤は通常は滅菌してから使用するが、滅菌方法としては高圧蒸気滅菌あるいは放射線滅菌が好ましい。

以下具体的実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

市販の多孔性ガラス（和光純薬製、商品名 FPG-250、平均細孔径 223 Å）0.2 g を 4 ml の溶血血漿（遊離ヘモグロビン濃度 205.3 mg/dl、総蛋白質濃度 6.5 g/dl）と混合し、室温で 2 時間振盪して、遊離ヘモグロビンを吸着させた。そして血漿と吸着剤とを分離して血漿中のヘモグロビン濃度を測定したところ、119.7 mg/dl であった。すなわち、ヘモグロビンの初期濃度との差 85.6 mg/dl が吸着除去されており、41.7% のヘモグロビンが吸着されたことになる。また、吸着試験後の血漿中の総蛋白質濃度は 5.5 g/dl であり、総蛋白質としては 15.4% が吸着されたことになる。この結果から、本発明の吸着剤はヘモグロビンを効率よく吸着できることがわかる。

実施例 2

多孔性ガラス FPG-700（平均細孔径 700 Å）を用いて実施例 1 と同様の吸着試験を実施したところ、ヘモグロビンの吸着率は 8.1% であり、総蛋白質吸着率は 9.2% であった。

比較例 1

多孔性ガラス FPG-100（平均細孔径 97 Å）を用いて実施例 1 と同様の吸着試験を実施した。その結果、ヘモグロビンの吸着率は 3.5% であり、総蛋白質吸着率は 4.3% であった。

実施例 1、実施例 2 と比較例 1 との結果を比較すると、多孔性ガラスの平均細孔径がヘモグロビンの吸着に大きく影響しており、平均細孔径が 120 Å よりも小さいと吸着能力が大きく低下しており、平均細孔径が 120～500 Å のときに最良の結果が得られることがわかる。

〔発明の効果〕

本発明の吸着剤を使用すれば、血液中の遊離ヘモグロビンを効率よくかつ選択的に吸着除去することができる。また、高圧蒸気滅菌や放射線滅菌などの方法により滅菌を行うことができるので、医療用途に適している。

さらに、本発明の吸着剤は市販の多孔性ガラスをそのまま使用することができるので、製造が容易で経済的にも優れている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)